

①9 BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENT- UND  
MARKENAMT

⑫ Patentschrift  
⑩ DE 197 46 455 C 1

②1 Aktenzeichen: 197 46 455.6-52  
②2 Anmeldetag: 21. 10. 97  
④3 Offenlegungstag: -  
④5 Veröffentlichungstag  
der Patenterteilung: 27. 5. 99

⑤1 Int. Cl.<sup>6</sup>:  
G 01 N 35/02

G 01 N 35/00  
G 01 N 35/10  
B 01 L 3/02  
B 01 L 3/00  
G 01 N 33/53  
B 01 L 11/00

DE 197 46 455 C 1

Innerhalb von 3 Monaten nach Veröffentlichung der Erteilung kann Einspruch erhoben werden

⑦3 Patentinhaber:  
JENOPTIK Aktiengesellschaft, 07743 Jena, DE

⑦2 Erfinder:  
Krämer, Wolfgang, 07749 Jena, DE; Moore,  
Thomas, 07747 Jena, DE; Naumann, Uwe, 07747  
Jena, DE

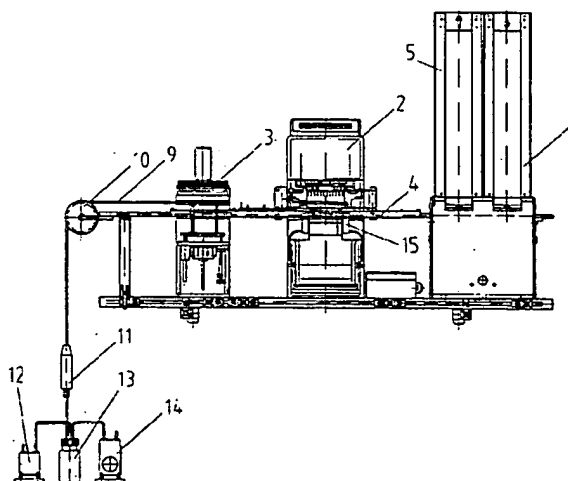
⑤6 Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht  
gezogene Druckschriften:

DE 34 90 494 C2  
DE 33 46 532 C2  
DE 41 07 262 A1  
DE 38 41 961 A1  
DE 38 05 808 A1  
US 56 45 723

Prospekt Firma Robbins Scientific (1996):  
96 Channel Mircodispenser Hydra 96;

⑤4 Pipettier- und Handlingsautomat für Mikrotitrationsplatten mit permeablen Böden

⑤7 Anordnung zum Befüllen und Absaugen von Filterplatten im Mikrotitrationsplattenformat, welche aus einer simultan arbeitenden Multipipette, zwei Staplern, einem Plattentransportwagen mit einer Absaugstation, vier Ausheberantrieben und einem elektrischen Plattenhalter besteht, derart, daß die von einem Spender stammenden Platten von den Pipetten des Pipettierautomaten befüllt und danach mit Hilfe des Plattenhalters und dem Ausheber auf die Absaugstation abgesetzt werden können und diese dann zusammen mit dem Gewicht ausgehoben werden, so daß die Platte hinreichend stark auf die Dichtung in der Absaugstation gedrückt wird und somit in der Vakuumstation ein entsprechender Unterdruck erzeugt werden kann.



DE 197 46 455 C 1

## Beschreibung

Die Erfindung betrifft einen Pipettier- und Handhabungsautomat für Mikrotitrationsplatten mit permeablen Böden, z. B. Filter- oder Membranbodenplatten.

Mikrotitrationsplatten mit permeablen Böden sind seit einigen Jahren in Screeninglaboratorien im Einsatz. Es gibt eine Vielzahl von Produkten, die sich in der Art der Böden und damit in ihrer Wechselwirkung mit den in den Kavitäten befindlichen flüssigen Medien unterscheiden. Das Handhaben von Flüssigkeiten mit diesen Filterplatten kann im wesentlichen mit den Schritten – Füllen der Kavitäten von oben mit Flüssigkeit und – nach einer Reaktionszeit – Absaugen der Flüssigkeit nach unten durch die Filterschicht hindurch beschrieben werden. Der Befüllschritt wird mit klassischen Handpipetten oder Pipettierrobotern ausgeführt und unterscheidet sich nicht von der Arbeitsweise mit Mikrotitrationsplatten im herkömmlichen Sinn. Die DE 33 46 532 C2 und die DE 38 41 961 A1 zeigen Anlagen, in denen Mikrotitrationsplatten aus Probenröhrchen befüllt und weiter verarbeitet werden.

Der Absaugschritt bzw. die Entleerung der Kavitäten erfolgt nicht über deren Öffnungen, sondern wird auf sogenannten Absaugstationen durch den Boden der Kavitäten durchgeführt. Diese Absaugstationen haben im wesentlichen den folgenden Aufbau. Die Filterplatte wird auf eine Absaugwanne abgelegt, die im Auflagebereich des Randes der Filterplatte eine umlaufende Gummidichtung aufweist. Am Boden der Absaugwanne befindet sich eine Öffnung, die mit einer Vakuumeinrichtung verbunden ist. Diese Vakuumeinrichtung besteht zumeist aus einer Woulffschen Flasche zum Abscheiden der Flüssigkeit, einem Belüftungsventil und einer Vakuumpumpe. Bei manueller Abarbeitung wird wie folgt vorgegangen. Die befüllte Filterplatte wird auf die Absaugwanne abgelegt und angedrückt, gleichzeitig wird die Absaugwanne über ihre Öffnung mit Unterdruck beaufschlagt. Dabei ist es in Abhängigkeit der Ausführungsform der Filterplatte nicht unerheblich, ob der Unterdruck durch Einschalten einer Pumpe langsam aufgebaut wird oder durch Zuschalten des Vakuums mit Nenndruck schlagartig erfolgt.

In der US 5,645,723 wird ein Gerät mit Pipettiereinheit und Absaugvorrichtung vorgestellt. Mittels zweier interner Greifer können zwei Platten mit Filtergefäßen von zwei Ablageplätzen weggenommen und wahlweise in der Reihenfolge übereinander gestapelt werden. Interessant ist hierbei, daß je nach Ventilsteuerung die übereinander stehenden Gefäße durch die Filter hindurch in die darunter befindliche Platte oder in das unter dem Plattenstapel angeordnete Abfallgefäß entleert werden können. Der zweite Platz ermöglicht das Auffangen der abgesaugten Flüssigkeit zur weiteren Verarbeitung.

Um diese Funktionen zu gewährleisten, besitzen die Platten an ihrer Unterseite eine umlaufende Gummidichtung und Kanäle zum Anlegen von Unterdruck im Raum unterhalb der darüber liegenden Platte.

Eine ähnliche Absaugvorrichtung ist in der DE 41 07 262 A1 beschrieben. Hier besteht die Möglichkeit, die abgesaugte Flüssigkeit in einer Wanne zu sammeln oder in Mikrotitrationsplatten aufzufangen.

Die automatische Abarbeitung folgt dem manuellem Ablauf, indem entweder die Filterplatte von einem Pipettierroboter direkt auf der Absaugstation befüllt wird oder aber, sofern der Pipettierroboter über einen Plattengreifmechanismus verfügt, die Platten pipettiert und danach auf die Absaugvorrichtung für die Zeit des Absaugens absetzt. In den letzten beiden Fällen besteht die Möglichkeit, mit dem internen Greifer oder dem Greifarm die Filterplatte auf die Saug-

station zu drücken, um das Festsaugen und damit den Aufbau des Vakuums zu ermöglichen. Naturgemäß sind die dafür anwendbaren Kräfte gering. Im ersten der beiden Fälle verbleibt die Möglichkeit, mit einem Vakuumschock die Filterplatte anzulegen.

Der Durchsatz solcher Geräte ist durch die Zahl der für das Handhaben von Flüssigkeiten zur Verfügung stehenden Nadeln eingeschränkt, wobei bekannte Systeme mit ein bis zwölf Nadeln bestückt sind (DE 33 46 532 C2).

Darüber hinaus sind Systeme mit integriertem Greifer vergleichsweise groß und langsam. Die Größe eines solchen Gerätes ist von Belang, weil es vielfach notwendig ist, den oben beschriebenen Prozeß in einer mit einer laminaren Luftströmung geschützten Werkbank auszuführen.

Es sind auch Pipettierer bekannt, die über eine Nadelmatrix zum Bearbeiten von Mikrotitrationsplatten eingesetzt werden. Als Beispiel soll der HYDRA 96 von Robbins Scientific genannt werden. Die 8 x 12 Nadelmatrix ist mit Pumpen und Antriebssystem so groß und schwer, daß sie nicht mehr auf einem Arm untergebracht werden kann. Die Platten müssen für eine automatisierte Variante unter die Nadelmatrix gefördert werden.

Denkbar wären hierzu Greifer mit den oben schon aufgeführten Nachteilen oder Förderbänder wie in der DE 33 46 532 C2 und der DE 34 90 484 C2 beschrieben. Der Nachteil der Förderbänder liegt darin, daß entweder nur eine Bewegungsrichtung des Bandes zulässig ist, wenn sich mehrere Platten auf dem Band befinden, oder sich nur eine Platte auf dem Band befinden darf. Geräte mit Förderband und einer Laufrichtung sind in Abhängigkeit von den Prozeßschritten aufgebaut und daher nicht flexibel einsetzbar.

Einen anderen Weg für eine automatische Probenbearbeitung zeigt die DE 38 05 808 A1. Hier können auf einem Tisch verschiedene Proben, Waschflüssigkeiten und Lösungen in Gefäßen aufgestellt werden. Spezielle Plätze auf dem Tisch sind für Temperierungen, Absaugungen aus Filterplatten und dergleichen vorgesehen. Mit einem in drei Koordinaten verfahrbaren Pipettiersystem werden Flüssigkeiten aufgenommen, transportiert und abgegeben. Das Pipettiersystem kann als Einzel-, Reihen- oder Matrix-Pipettierer aufgebaut sein. Dadurch ist es möglich, viele Verfahrensschritte nacheinander abzuarbeiten, da das Pipettiersystem zu frei wählbaren Orten auf dem Tisch fahren kann. Der Nachteil einer solchen Anlage besteht darin, daß der Tisch sehr groß sein muß, wenn sehr viele Proben bearbeitet werden sollen, da sie in der Anlage in einer Ebene aufgestellt werden müssen. Das bedeutet neben längeren Fahrwegen auch längere Fahrzeiten.

Sollen Gefäße vom Tisch entfernt werden oder neue Gefäße auf dem Tisch aufgestellt werden, muß die Anlage angehoben werden, damit keine Kollision mit dem Pipettiersystem erfolgt.

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, eine kompakte Anordnung aufzuzeigen, mit der Filterplatten automatisch, zeiteffektiv und mit hohem Durchsatz aus einem Vorratssystem entnommen, pipettiert, abgesaugt und gespeichert werden können. Diese Aufgabe wird erfindungsgemäß durch einen Pipettier- und Handhabungsautomaten mit den Merkmalen des Patentanspruches 1 gelöst. Vorteilhafte Ausgestaltungen ergeben sich aus den Unteransprüchen.

Der Automat soll nachstehend anhand von Zeichnungen näher erläutert werden.

Dabei zeigt

Fig. 1 den Prinzipaufbau des Pipettier- und Handhabungsautomaten;

Fig. 2 einen Prinzipaufbau eines Spender- und Speichersackes;

Fig. 3 einen Prinzipaufbau eines Pipettierautomaten;

Fig. 4 einen Prinzipaufbau einer Andruckstation;

Gemäß Fig. 1 besteht der Pipettier- und Handhabungsautomat aus einer Spender- und Stapereinheit 1, einem Pipettierautomaten 2, einer Andruckstation 3, einem Wagen 4 und einer Speicher- und Stapereinheit 5. Der Wagen 4 wird, wie aus Fig. 1 ersichtlich, über ein Schienensystem horizontal geführt und stellt somit in seinen Arbeitsschritten, die wie folgt untergliedert werden können

- a) Ausgangsstellung, d. h. mit seiner rechten Abstellfläche in der Spender- und Stapereinheit 1 zur Aufnahme der Filterplatte,
- b) erste Zwischenstellung, d. h. mit seiner rechten Abstellfläche im Pipettierautomaten 2,
- c) zweite Zwischenstellung, d. h. mit seiner linken Abstellfläche im Pipettierautomaten 2,
- d) dritte Zwischenstellung, d. h. mit seiner linken Abstellfläche in der Andruckstation 3,
- e) vierte Zwischenstellung, d. h. mit seiner linken Abstellfläche im Pipettierautomaten 2,
- f) fünfte Zwischenstellung, d. h. mit seiner rechten Abstellfläche im Pipettierautomaten 2,
- g) Endstellung, d. h. mit seiner rechten Abstellfläche in der Speicher- und Stapereinheit 5 zur Abgabe der Filterplatte

die Verbindung zwischen den Einheiten Spender- und Stapereinheit 1, Pipettierautomat 2, Andruckstation 3 sowie Speicher- und Stapereinheit 5 her. Der Wagen 4 besitzt in dieser Ausführungsform vier nebeneinander liegende Abstellflächen; wobei die äußerste rechte Abstellfläche zur Aufnahme der Filterplatten reserviert ist, die äußerst linke Abstellfläche mit einer Absaugstation 6, und die dazwischen liegenden Abstellflächen zum einem mit einem Flüssigkeitsvorratsgefäß und zum anderen mit einer Spülwanne belegt sind. Auf die mittleren Abstellflächen könnte insofern verzichtet werden, wenn zum Beispiel eine Pipettiervorrichtung zum Einsatz käme, die ihre Pipetten von hinten über ein gesondertes Gefäß auffüllen kann und zum anderen ihre Spitzen nach jedem Pipettiervorgang wechselt, so daß die Spülung entfallen kann.

Für die Bevorratung von Filterplatten dient die Spender- und Stapereinheit 1, in der die Filterplatten aufgestapelt sind. Eine zweite, identisch aufgebaute Speicher und Stapereinheit 5 ist unmittelbar neben der Spender- und Stapereinheit 1 gemäß Fig. 1 angeordnet, sie dient der Speicherung der fertiggestellten Filterplatten. Diese Stapler sind in der Lage, mit Hilfe eines jeweils ihnen zugeordneten Aushebers und eines Klinkenmechanismus entweder eine Filterplatte auf einen Wagen abzusetzen oder vom Wagen aufzunehmen. Die Steuerung der Klinken erfolgt in Abhängigkeit der Ausheberhöhe elektromagnetisch. Gemäß der Ausgangsstellung des Wagens 4 wird er mittels des Aushebers mit einer Filterplatte auf seiner rechten äußersten Abstellfläche belegt. Danach fährt der Wagen 4 in die erste Zwischenstellung und der Ausheber 15 der Aushebe- und Halteeinheit des Pipettierautomaten 2 hebt die Filterplatte horizontal bis an die Pipetten an, so daß die entsprechenden Kavitäten gefüllt werden können. Nach dem Füllvorgang senkt der Ausheber 15 die gefüllte Filterplatte ab und übergibt diese, wie aus Fig. 3 ersichtlich, dem Plattenhalter 7. Der Ausheber 15 senkt sich weiter bis in seine untere Endlage ab. Nunmehr fährt der Wagen 4 in seine zweite Zwischenstellung und der Ausheber 15 der Aushebe- und Halteeinheit des Pipettierautomaten 2 hebt die Absaugstation 6 bis an die Filterplatte. Der Plattenhalter 7 gibt die Filterplatte wieder frei und der Ausheber 15 fährt nach unten in seine Ausgangsstellung und legt damit die Absaugstation 6 mit der darüberliegenden Fil-

terplatte auf den Wagen 4 ab. Der Wagen 4 fährt nunmehr zur dritten Zwischenstellung in die Andruckstation 3. Die Andruckstation 3 besteht gemäß Fig. 4 aus einem unter der Führungsbahn des Wagens 4 befindlichen Ausheber und einer Anlagefläche 8, die sich über dem Ausheber in einer Höhe befindet, so daß der mit der Absaugstation 6 und der darüberliegenden Filterplatte beladene Wagen 4 darunter fahren bzw. geführt werden kann. Der Ausheber der Andruckstation 3 hebt und drückt die Absaugstation 6 mit aufgesetzter Filterplatte gegen die Anlagefläche 8, so daß vor dem Anlegen des Vakuums eine Dichtwirkung zwischen Filterplatte und Absaugstation 6 erreicht wird. Die Anlagefläche 8 übt von oben eine Gegenkraft zum Ausheber auf die Filterplatte aus und kann, wie aus Fig. 4 ersichtlich, aus einem gelagerten Gewicht bestehen. Eine nicht abgebildete Ausführungsform ist denkbar, in dem der Ausheber von oben auf die Filterplatte drückt und somit die notwendige Dichtwirkung erzielt. Das notwendige Vakuum wird, gemäß Fig. 1, mit den wesentlichen Einheiten Absaugschlauch 9, Schlauchführungsrolle 10, Schlauchgewicht 11, Belüftungsventil 12, Woulffsche Flasche 13 und Vakuumpumpe 14 erzielt, indem die Vakuumpumpe 14 gestartet wird. Nach einer entsprechenden Saugzeit wird die Absaugwanne über das Belüftungsventil 12 belüftet. Nachdem der Absaugvorgang beendet ist, geht der Ausheber der Andruckstation 3 in seine Ausgangslage zurück und legt dabei die Absaugstation 6 mit der entleerten Filterplatte auf den Wagen 4 ab, so daß dieser die vierte Zwischenstellung einnimmt. Der Ausheber 15 des Pipettierautomaten 2 hebt die Absaugstation 6 mit der darüberliegenden Filterplatte bis zum Plattenhalter 7 an, dieser hält die Filterplatte, der Ausheber 15 senkt sich in seine Ausgangsstellung und legt dabei die Absaugstation 6 auf den Wagen 4 ab. Der Wagen 4 nimmt die fünfte Zwischenstellung ein, der Ausheber 15 wird an die Filterplatte herangeführt, der Plattenhalter 7 gibt die Filterplatte wieder frei und der Ausheber 15 nimmt seine Ausgangsstellung ein, wobei er dabei die Filterplatte auf dem Wagen 4 ablegt. Nunmehr begibt sich der Wagen 4 in seine Endstellung und kommt somit in der Speicher- und Stapereinheit 5 zum Stehen. Der Ausheber der Speicher- und Stapereinheit 5 erfährt die Filterplatte und legt sie dort ab.

#### Patentansprüche

1. Pipettier- und Handhabungsautomat für Mikrotitrationsplatten mit permeablen Böden, dadurch gekennzeichnet, daß der Automat einen auf einer horizontalen Führungsbahn verfahrbaren Wagen (4) aufweist, wobei der Wagen (4) mindestens zwei nebeneinander befindliche Abstellflächen aufweist, wobei eine Abstellfläche mit einer abhebbaren Absaugstation (6) belegt ist und die andere Abstellfläche zur Aufnahme einer Mikrotitrationsplatte dient, wobei entlang der Führungsbahn eine Spender- und Stapereinheit (1) für Mikrotitrationsplatten, eine Speicher- und Stapereinheit (5) für Mikrotitrationsplatten, ein Pipettierautomat (2), eine Aushebe- (15) und Halteeinheit (7) zum Umsetzen einer Mikrotitrationsplatte zwischen den beiden Abstellflächen des Wagens (4) und eine Andruckstation (3) angeordnet sind, und wobei die Andruckstation (3) aus einem unter der Führungsbahn des Wagens (4) angeordneten Ausheber und einer Anlagefläche (8) besteht, die sich über dem Ausheber befindet und so angeordnet ist, daß der mit der Absaugstation (6) und einer darüberliegenden Mikrotitrationsplatte beladene Wagen (4) unter die Anlagefläche (8) fahrbar ist.
2. Pipettier- und Handhabungsautomat nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Absaugstation (6)

mit einem Vakuum erzeugenden System in Verbindung steht.

3. Pipettier- und Handhabungsautomat nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß das Vakuum erzeugende System aus einem Absaugschlauch (9), einer Schlauchführungsrolle (10), einem Schlauchgewicht (11), einem Belüftungsventil (12), einer Woulffschen Flasche (13) und einer Vakuumpumpe (14) besteht.

4. Pipettier- und Handhabungsautomat nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Anlagefläche (8) als ein gelagertes Gewicht ausgebildet ist.

5. Pipettier- und Handhabungsautomat nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Anlagefläche (8) als horizontal feste Anlagefläche (8) ausgebildet ist.

6. Pipettier- und Handhabungsautomat nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Wagen (4) vier nebeneinander befindliche Abstellflächen aufweist.

---

Hierzu 4 Seite(n) Zeichnungen

---

20

25

30

35

40

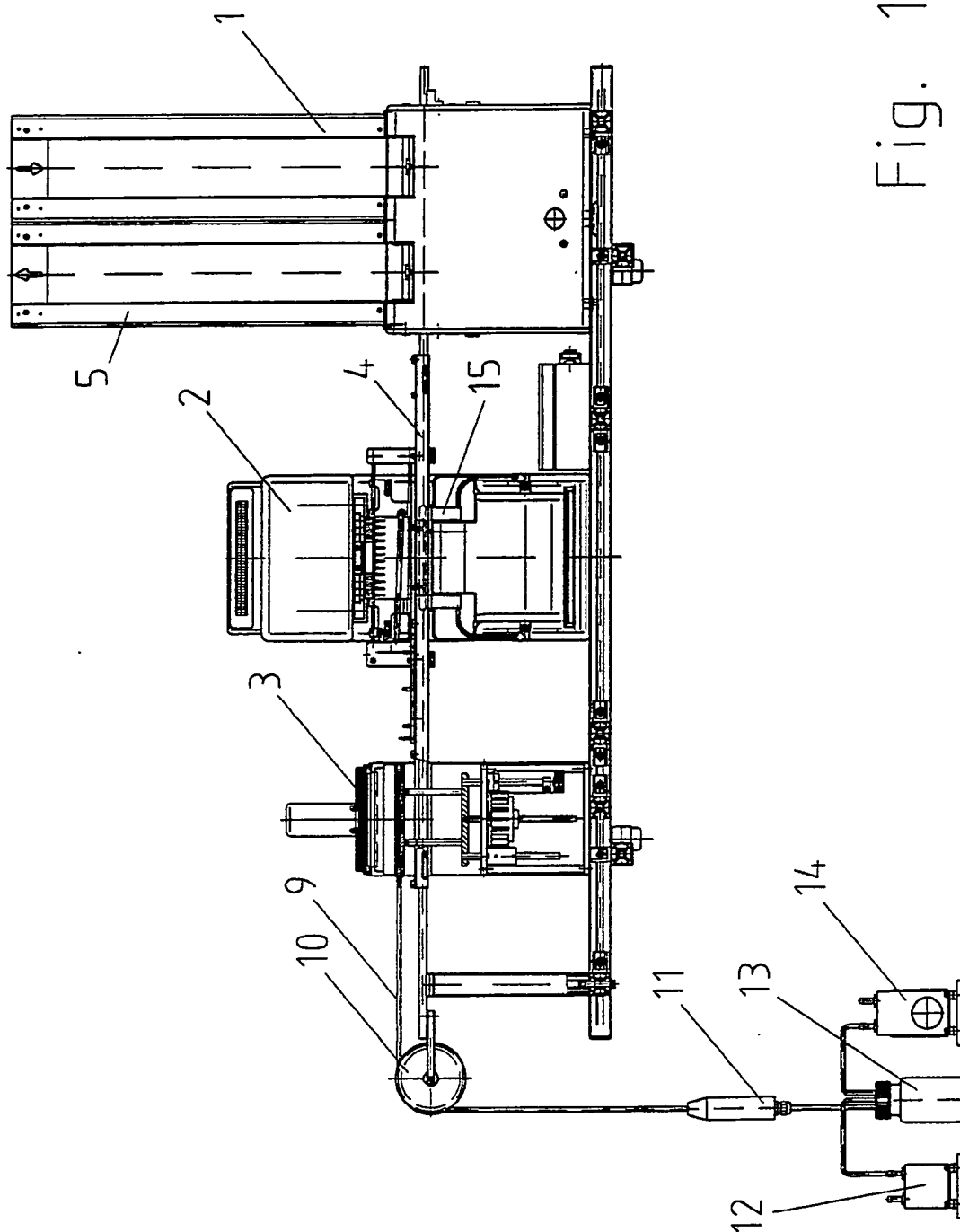
45

50

55

60

65



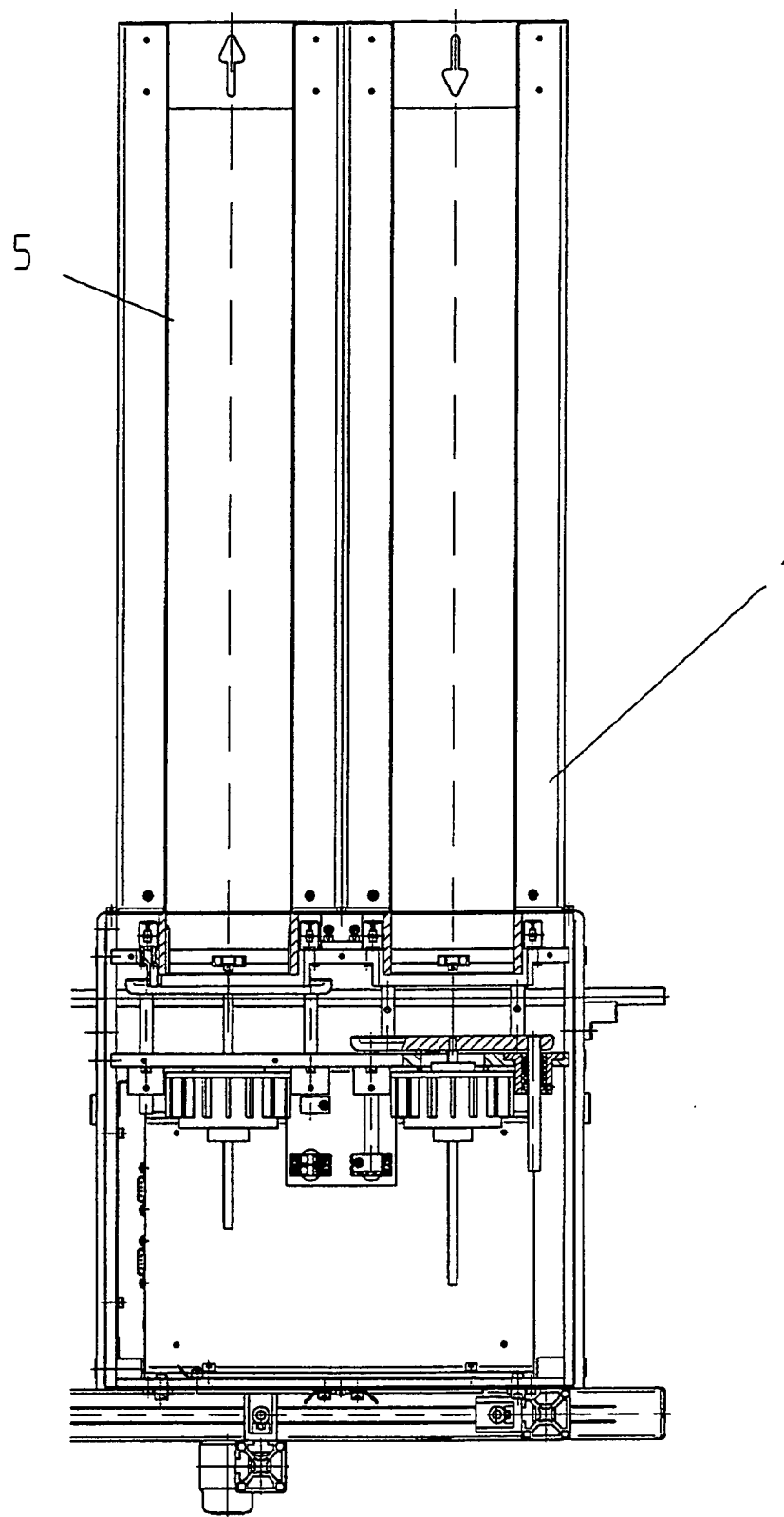


Fig. 2

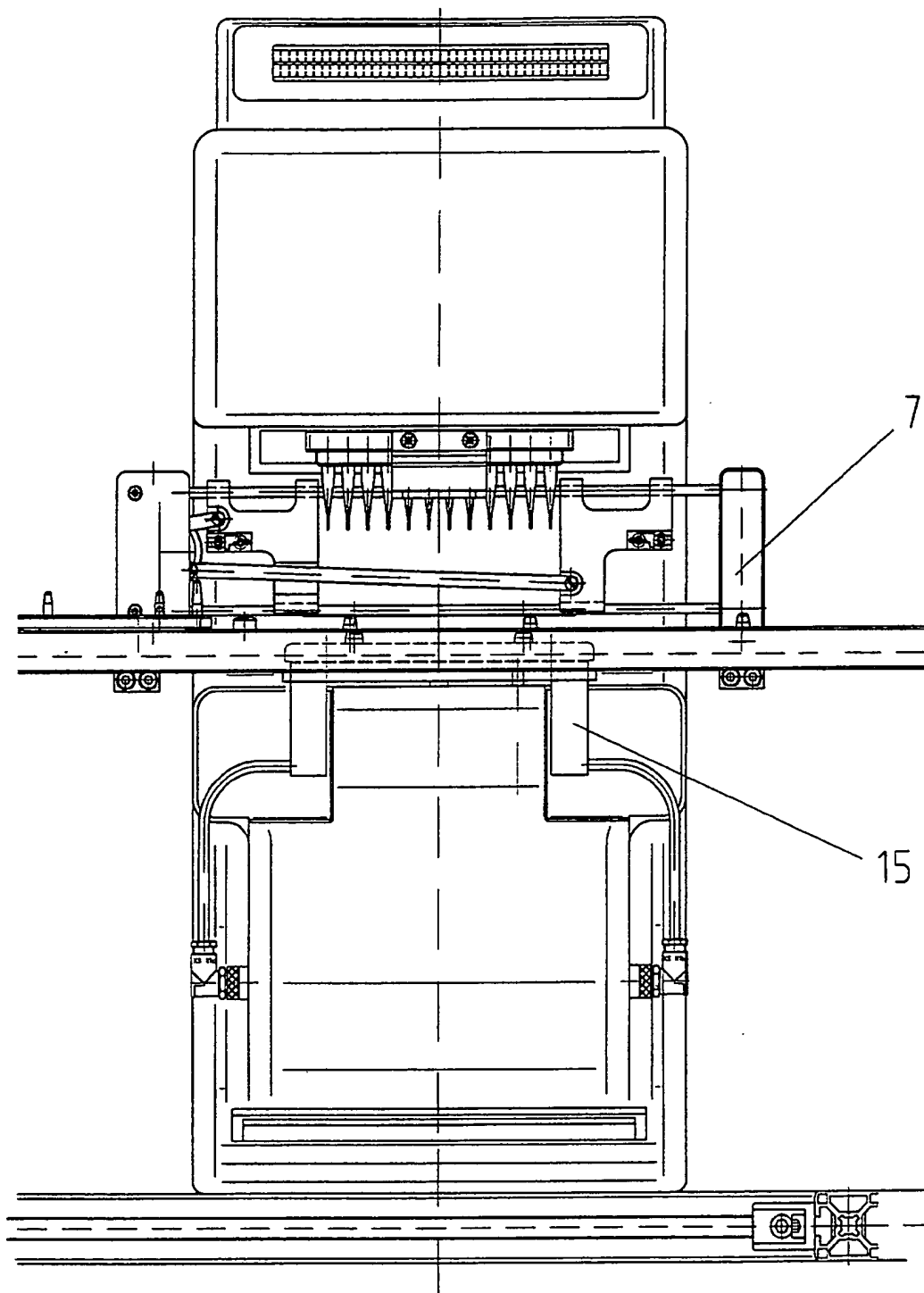


Fig. 3

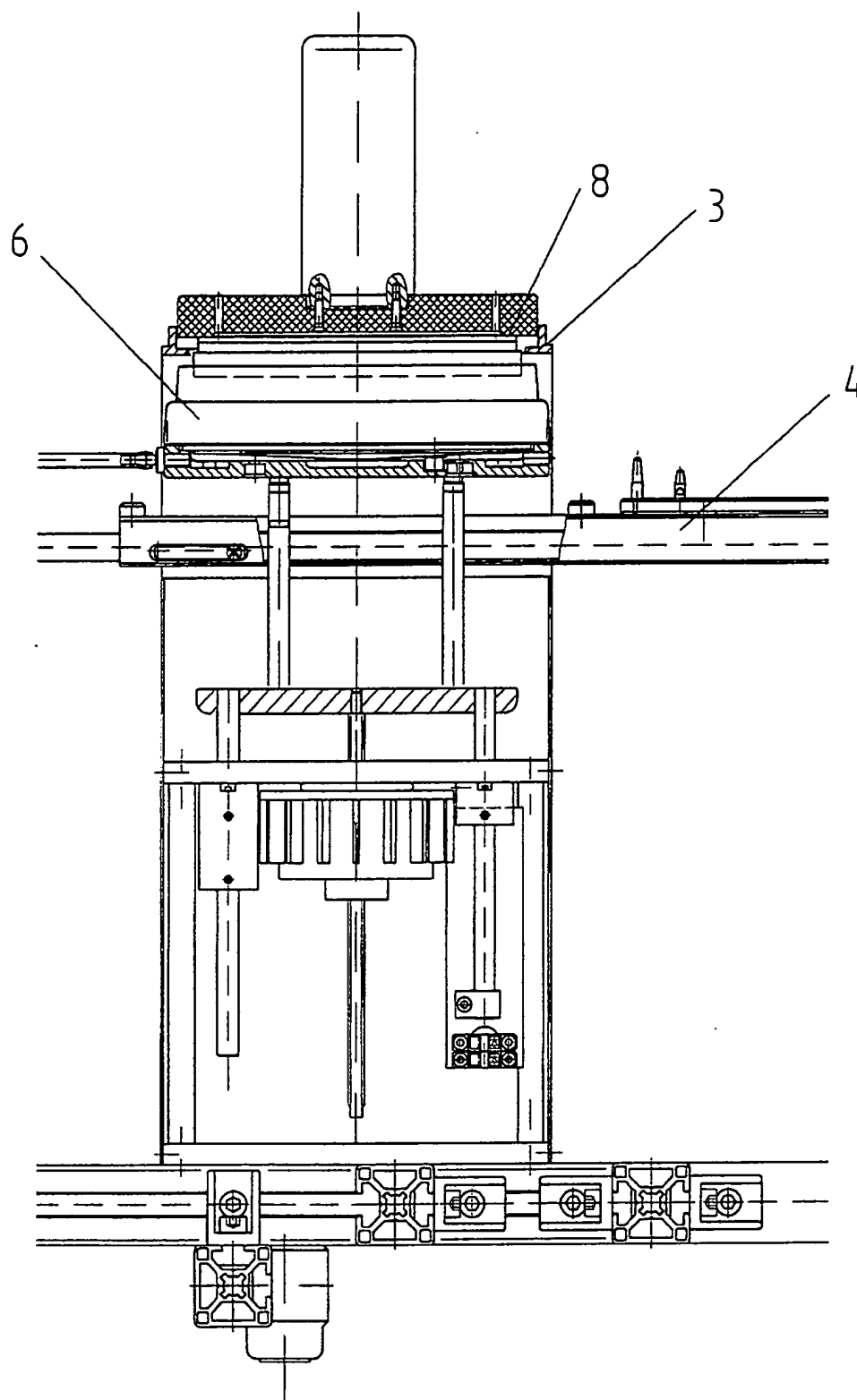


Fig. 4